

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Int. Cl.:

C 07 D 87/36
C 07 D 27/28

Deutsche Kl.: 12 p, 3
12 q, 24

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2108 185

Aktenzeichen: P 21 08 185.6

Anmeldetag: 20. Februar 1971

Offenlegungstag: 7. September 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Troponwerke Dinklage & Co, 5000 Köln-Mülheim

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Becker, Karl Heinz, Dr., 6101 Roßdorf;
Boltze, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 5060 Bensberg;
Dell, Hans-Dieter, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln;
Seidel, Peter-Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 5050 Porz

DT 2108 185

PATENTANWÄLTE
 DR.- VON KREISLER DR.-ING. S. SCHWALD
 DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEK VON KREISLER
 DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLÖPSCH
 KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

2108185

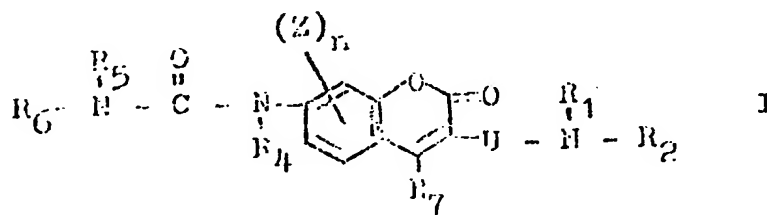
Köln, den 16. Februar 1971
 Fu/ak

Troponwerke Dinklage & Co

5000 Köln-Mülheim, Berliner Str. 220 - 232

Neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der Erfindung sind neue koronardilatatorisch wirk-
 same Cumarinderivate der allgemeinen Formel I



und ihre mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten
 Salze, in welcher bedeuten

BAD ORIGINAL

209837/1190

R_1 , R_2 , R_5 und R_6 Wasserstoffatome, gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit bis zu vier Kohlenstoffatomen, in welchen jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann, ferner Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppen - vorzugsweise mit jeweils 1 Ringsystem und dabei bis maximal 8 C-Atomen im jeweiligen Rest -, welche gegebenenfalls durch ein bis zwei Halogenatome, niedere Alkylgruppen (vorzugsweise C_1 bis C_3), niedere Alkoxygruppen (vorzugsweise C_1 bis C_3), Hydroxylgruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert sein können, und schließlich jeweils die Reste R_1 und R_2 sowie R_5 und R_6 zusammen mit den von ihnen substituierten Stickstoffatomen Heterozyklen mit drei bis sieben Ringgliedern, von denen eins bis drei Heteroatome sein können, wobei die Heterozyklen einen oder zwei Substituenten wie Aryl- (vorzugsweise mit 1 Ringsystem) oder niedere (vorzugsweise C_1 bis C_5) Alkyl- bzw. durch eine Hydroxylgruppe substituierte niedere (vorzugsweise C_1 bis C_5) Alkylgruppen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen tragen können, wobei diese Reste R_1 , R_2 , R_5 und R_6 gleiche oder verschiedene Reste sein können und wobei weiterhin auch die Paare $-NR_1R_2$, bzw. $-NR_5R_6$ gleich oder verschieden sein können

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

R_7 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe mit vorzugsweise 1 Ringsystem

Z ein Halogenatom oder eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

n die Zahlen null bis zwei und

U eine gerad- oder verzweigt-kettige niedere Alkylengruppe mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen, in welcher ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann.

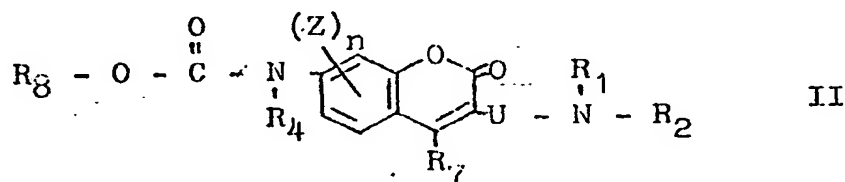
BAD ORIGINAL

209837/1190

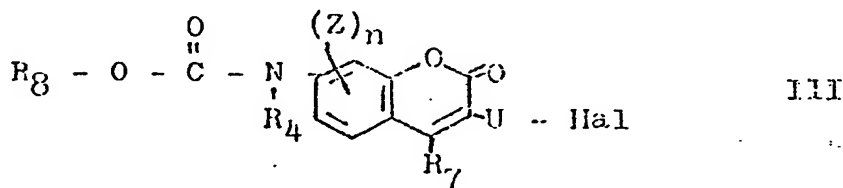
Die Verbindung N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid, also eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher jeweils R_1 und R_2 sowie R_5 und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom die Morpholinogruppe, U die Äthylengruppe, R_7 die Methylgruppe, R_4 ein Wasserstoffatom und n 0 bedeuten und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in der nicht vorveröffentlichten älteren Patentanmeldung P 20 35 536.6 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R_1 bis R_7 , U, Z und n die oben angeführte Bedeutung haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß nach an sich bekannten Verfahren

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben, R_8 für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht, oder Verbindungen der allgemeinen Formel III



in welcher R_4 , R_7 , R_8 , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal ein Halogenatom bedeutet,

BAD ORIGINAL

$$R_9 - \overset{\overset{R_{10}}{|}}{\underset{\underset{R_4}{|}}{N}} - \overset{\overset{O}{||}}{C} - N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} (Z)_n \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} N - R_2$$

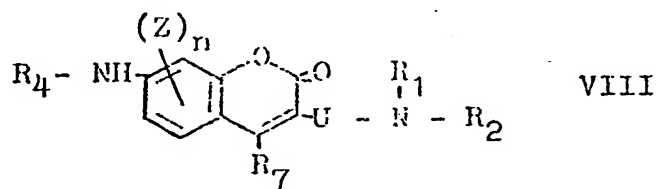
IV

$$\text{O} = \text{C} = \text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{Z})_n - \text{C}_4\text{H}_2(\text{R}_7) - \text{O} - \text{N}(\text{R}_1) - \text{R}_2 \quad \text{V}$$
$$\text{Hal}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_7)-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{R}_1 \quad \text{VI}$$
$$\text{CH}_3 - \overset{\text{R}_1}{\underset{\text{R}_2}{\text{C}}} \quad \text{bez.} \quad \text{CH}_3 - \overset{\text{R}_5}{\underset{\text{R}_6}{\text{C}}} \quad \text{VII}$$

BNSDOCID: <DE 2108185A1 | >

in welcher R_1 und R_2 bzw. R_5 und R_6 die angeführte Bedeutung haben, umgesetzt werden, - wobei jedoch bei der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV der Rest $-NR_9R_{10}$ dem Rest des sekundären Amins der allgemeinen Formel VII nicht identisch ist oder aber

b) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

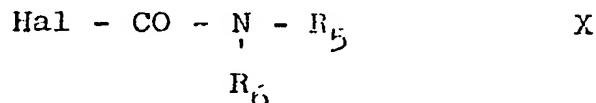


in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , U , Z und n die angeführte Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX

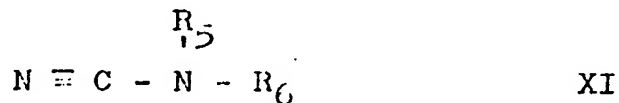


in welcher R_5 die angeführte Bedeutung hat,
oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel X



in der R_5 und R_6 die angeführte Bedeutung haben,

oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel XI - hier mit anschließender Verseifung der sich zunächst bildenden =NH-Gruppe -



in der R_5 und R_6 die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

BAD ORIGINAL

D Die Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII ist besonders zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet, in welcher R_1 und R_2 verschieden von R_5 und R_6 sind. Diese Reaktion erfolgt durch einfaches Erwärmen der Komponenten ohne Lösungsmittel; zweckmäßigerweise wird die Umsetzung jedoch in Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche haben sich polare Lösungsmittel, insbesondere Chloroform, Äthylenchlorid, Chlorbenzol, Nitrobenzol, aber auch Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid wegen ihrer besseren Lösungseigenschaften bewährt. Inerte aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol und Toluol sind weniger gut verwendbar. Besonders schonend verläuft die Reaktion, wenn Verbindungen der Formel II eingesetzt werden, in denen R_3 eine Arylgruppe, insbesondere eine Phenylgruppe bedeutet. In diesem Fall kann die Umsetzung durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur durchgeführt werden und führt zu guten Ausbeuten. Bedeutet R_3 eine niedrigere Alkylgruppe, beispielsweise eine Äthylgruppe, so erfolgt die Reaktion am günstigsten in der Wärme, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120° C.

D Zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben wie R_5 und R_6 , werden zweckmäßigerweise die Verbindungen der allgemeinen Formel III als Ausgangsmaterial verwendet. Die Reaktion erfolgt hier durch einfaches Erwärmen im Überschuß von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit oder ohne Lösungsmittel. Als Lösungsmittel haben sich neben den vorerwähnten auch inerte Lösungsmittel, jedoch nicht Dimethylformamid bewährt.

Eine besondere Bedeutung kommt der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I durch die Umamidierung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV zu. Diese

BAD ORIGINAL

209837/1190

Reaktion ist dementsprechend besonders bevorzugt. Grundlage für dieses Verfahren ist die erfindungsgemäße Feststellung, daß in den Verbindungen der Formel I die Gruppe $-NR_5R_6$ - und damit die Gruppe $-NR_9R_{10}$ in den Verbindungen der Formel IV - austauschbar, die Gruppe $-NR_1R_2$ wenigstens unter den gleichen Bedingungen jedoch nicht austauschbar ist. Der Rest $-NR_9R_{10}$ in den Verbindungen der Formel IV kann damit durch eine einfache Umamidierung mit den Aminen der Formel VII in die gewünschte Gruppe umgewandelt werden. Die Umamidierung führt zu nahezu quantitativen Ausbeuten, wenn das einzusetzende Amin der Formel VII schwerer flüchtig ist als das abzusplittende Amin HNR_9R_{10} . In diesem Fall kann das letztere laufend durch Abdestillieren aus dem Reaktionsgemisch entfernt und die Reaktion bis zum vollständigen Austausch geführt werden. Man kann aber auch einfach mit einem Überschuß des Amins der Formel VII das Reaktionsgleichgewicht auf die gewünschte Seite drängen. Besonders einfach ist das beispielsweise, wenn das Amin VII als flüssiges Lösungsmittel für IV eingesetzt werden kann.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R_4 eine Alkylgruppe bedeutet, sind die bisher eingehender erläuterten Verfahren weniger gut geeignet, da die Reaktionen träger verlaufen und schärfere Bedingungen erfordern, welche zu Nebenprodukten und damit zur Verminderung der Ausbeute führen. In diesen Fällen werden zweckmäßigerweise als Ausgangsprodukte die Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VIII eingesetzt,

BAD ORIGINAL

wobei die Verbindungen der Formel VI lediglich die Reaktionsprodukte von Verbindungen der Formel VIII mit Phosgen darstellen, welche vorzugsweise nicht isoliert, sondern sofort mit Verbindungen der Formel VII umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen bei intravenöser Applikation in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht am narkotisierten Hund eine starke koronardilatierende Wirksamkeit, wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist.

In Tabelle 2 sind folgende Angaben zusammengestellt:

Spalte 1: die Strukturen der untersuchten Verbindungen;

Spalte 2: die verabreichten Substanzmengen in mg/kg Körpergewicht;

Spalte 3: die Veränderung des arteriellen Blutdrucks im linken Ventrikel (sind zwei Zeichen vorhanden, so bedeutet das erste die Veränderung des systolischen, das zweite die Veränderung des diastolischen Blutdrucks);

Spalte 4: die Veränderung des Blutflusses aus dem Koronarsinus;

Spalte 5: die Änderung der Sauerstoffsättigung des Koronarsinusblutes;

Spalte 6: Veränderung der Herzfrequenz.

BAD ORIGINAL

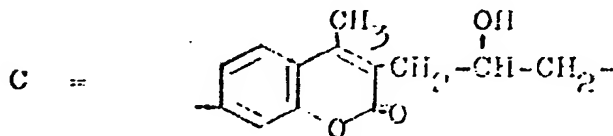
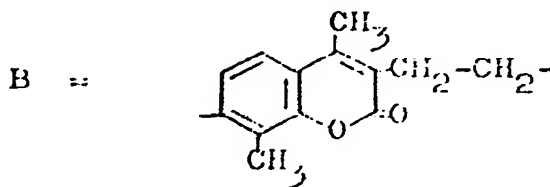
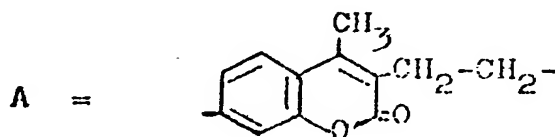
209837/1190

Die Bedeutung der in Tabelle 2 verwendeten Zeichen ist in Tabelle 1 erläutert:

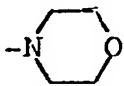
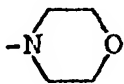
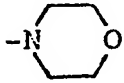


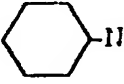
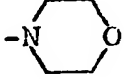
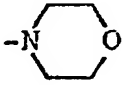
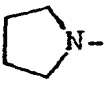
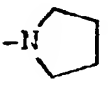
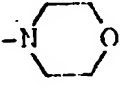
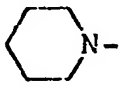
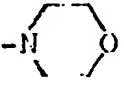
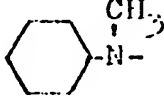
Tabelle 1

Anstieg / Abfall		Spalte 3	Spalte 4	Spalte 5	Spalte 6
		Blutdruck in Torr	Blutfluß Koronar- sinus in %	O ₂ -Sättig. in %	Herzfrequ. Schläge/min.
∅	∅	bis 10	bis 10	bis 10	bis 10
(+)	(-)	bis 20	bis 20	bis 20	bis 30
+	-	bis 50	bis 50	bis 30	bis 50
++	--	bis 100	bis 100	bis 50	bis 80
+++	---	über 100	über 100	über 50	über 80

Bei den Strukturen der untersuchten Verbindungen in Spalte 1 von Tabelle 2 sind für die Grundkörper die Bezeichnungen A, B und C eingesetzt, die folgende Bedeutung haben:



BAD ORIGINAL

1		2	3	4	5	6	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$	A		2	-	+++	+++	++
$\text{HO}(\text{CH}_2)_2-\text{N}$	A		2	-	+++	+++	(-)
$\begin{array}{c} \text{HO}-(\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{HO}-(\text{CH}_2)_2 \end{array} \text{N}-$	A		2	$\frac{(-)}{-}$	+++	+++	(-)
CH_3-N	A	$\text{N}-\text{CH}_3$	2	(-)	+++	++	∅
	A		2	∅	+++	+++	(-)
	A		2	$\frac{\emptyset}{(-)}$	+++	+++	∅
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH} \end{array} \text{N}-$	A		2	$\frac{(-)}{\emptyset}$	+++	+++	∅
	A		2	∅	+++	(+)	++
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$	A	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} \text{N}$	2	∅	+++	+++	++
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{NH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A		2	$\frac{(+)}{\emptyset}$	+++	++	+
	A		2	∅	+++	+++	+
	B	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}- \end{array} \text{Cyclohexyl}$	2	--	+++	+++	(-)
1		2	3	4	5	6	

Fortsetzung Tabelle 2

1	2	3	4	5	6
<chem>O=C1NCCOCC1</chem> B <chem>N1CCOCC1</chem>	5	∅	+++	+++	∅
$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{-N1CCOCC1}$ B <chem>N1CCOCC1</chem>	2	∅	+++	+++	∅
<chem>O=C1NCCOCC1</chem> C <chem>N1CCOCC1</chem>	1	∅	+++	++ bis +++	∅

Die neuen Verbindungen der Erfindung sind insbesondere für die orale und/oder die intravenöse Darreichungsform geeignet. Die Erfindung umfaßt dementsprechend pharmakologische Zubereitungen bzw. Arzneimittel, die die Wirkstoffe der Erfindung zusammen mit üblichen Trägerstoffen in fester oder flüssiger Form enthalten und dabei insbesondere für eine orale oder intravenöse Anwendung zusammengestellt sind.

Für die orale Darreichungsform sind insbesondere Tabletten oder Dragees geeignet. Ihr Wirkstoffgehalt liegt z. B. zwischen 100 bis 300 mg pro Tablette, bzw. Dragee. Bei Injektionslösungen liegt der Wirkstoffgehalt für eine Verabreichung beispielsweise zwischen 50 und 150 mg.

Eine für die feste Verabreichung geeignete Stoffzusammensetzung ist beispielsweise

150 mg Wirkstoff
 114 mg Lactose
 110 mg Meissstärke
 12,0 mg Polyvinylpyrrolidon
 11,8 mg Talkum
 1,2 mg Magnesiumstearat
 400,0 mg

BAD ORIGINAL

209837/1190

Beispiel 1

N-{3-[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)äthyl]-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-4-phenyl-1-piperazincarboxamid.

9,29 g (0,03 Mol) N-[3-(3-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäureäthylester und 14,6 g (0,09 Mol 1-Phenylpiperazin werden in 100 ml Chlorbenzol gelöst und zehn Stunden lang gekocht. Nach Abkühlen scheidet sich ein Niederschlag ab, der mit 150 ml Chloroform/Methanol 1:1 versetzt und heiß filtriert wird. Der erhaltene Rückstand wird zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert, mit Alkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 6,3 g N-{3-[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)äthyl]-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-4-phenyl-1-piperazincarboxamid mit einem Schmelzpunkt von 285 bis 288° C unter Zersetzung.

Für $C_{33}H_{37}N_5O_3$

berechnet: C 71,84 %; H 6,76 %; N 12,69 %;

gefunden: C 71,90 %; H 6,72 %; N 12,54 %.

Beispiel 2

N-[3-(2-Piperidinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-1-piperidincarboxamid.

Analog Beispiel 1 aus 9,27 g (0,03 Mol) N-[3-(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäureäthylester und 8 ml Piperidin in 125 ml Chlorbenzol durch zwölfstündiges Kochen, Aufnehmen des isolierten Niederschlages in Methanol/Chloroform, Alkalisieren mit alkoholischer Kalilauge, Eindampfen und Rekristallisation aus verdünntem Alkohol.

Ausbeute: 9 g (= 75 % der Theorie); Schmelzpunkt 256 - 260°C.

Für $C_{23}H_{31}N_3O_3$

berechnet: C 69,50 %; H 7,86 %; N 10,57 %;

gefunden: C 69,64 %; H 7,96 %; N 10,57 %.

Beispiel 3

N- β -(3-Morpholino-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid.

Analog Beispiel 2 aus 13,6 g (0,04 Mol) N- β -(3-chlor-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäureäthylester und 12,2 g (0,14 Mol) Morpholin in 250 ml Chlorbenzol durch achtzehnstündiges Kochen.

Ausbeute: 9,3 g (= 54 % der Theorie); Schmelzpunkt: 224 bis 226° C (Isopropanol/Methyläthylketon).

Für $C_{22}H_{29}N_3O_6$

berechnet: C 61,26 %; H 6,76 %; N 9,75 %;

gefunden: C 61,16 %; H 6,59 %; N 9,53 %.

Beispiel 4

N- β -(3-Piperidino-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-piperidincarboxamid.

Aus 13,6 g (0,04 Mol) N- β -(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäureäthylester und 100 ml Piperidin durch zehnstündiges Kochen ohne Lösungsmittel. Ausbeute: 7,7 g; Schmelzpunkt: 204 - 205° C (Isopropanol).

Für $C_{24}H_{33}N_3O_4$

berechnet: C 67,45 %; H 7,77 %; N 9,82 %;

gefunden: C 67,48 %; H 7,99 %; N 9,50 %.

BAD ORIGINAL

209837/1180

Wird die Base in Chloroform aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure versetzt, so entsteht das farblose Hydrochlorid, welches oberhalb von 226° C unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 5

N-{3-[3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropyl]-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-4-phenyl-1-piperazincarboxamid.

Aus 20,3 g (0,06 Mol) N-[3-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäureäthylester und 40 g (0,25 Mol) 1-Phenylpiperazin in 50 ml Chlorbenzol durch zehnstündiges Kochen, Abfiltrieren des nach Erkalten anfallenden Niederschlags und mehrmaliges Auskochen mit Isopropanol/Chloroform. Ausbeute: 18,2 g (= 52 % der Theorie); Schmelzpunkt: 233 - 235° C (Isopropanol/Chloroform).

Für C₃₄H₃₉N₅O₄

berechnet: C 70,20 %; H 6,76 %; N 12,04 %;

gefunden: C 69,90 %; H 6,65 %; N 11,92 %.

Beispiel 6

N-[3-(2-Pyrrolidinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-1-pyrrolidincarboxamid.

Aus 14,3 g (0,04 Mol) N-[3-(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäurephenylester und 20 ml Pyrrolidin in 100 ml Chlorbenzol in sechs Stunden bei 120° C und Aufarbeiten durch Aufnehmen des abfiltrierten Niederschlags in Chloroform und mehrmaliges Auswaschen mit 2 n Natriumcarbonatlösung. Ausbeute: 7,7 g; Schmelzpunkt 237 - 238° C (Chloroform).

BAD ORIGINAL

209837/1180

Für $C_{21}H_{27}N_3O_3$

berechnet: C 68,27 %; H 7,37 %; N 11,37 %;

gefunden: C 68,20 %; H 7,43 %; N 11,23 %.

Beispiel 7

N- β -(2-Perhydroazepinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-perhydroazepincarboxamid.

Aus 7,1 g (0,02 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 10 ml Perhydroazepin in 100 ml Chlorbenzol in sechs Stunden bei 125°C und Aufarbeiten gemäß Beispiel 6. Ausbeute: 3,7 g;

Schmelzpunkt: F = 225° C (Dimethylformamid).

Für $C_{25}H_{35}N_3O_3$

berechnet: C 70,56 %; H 8,29 %; N 9,88 %;

gefunden: C 70,86 %; H 8,19 %; N 10,01 %.

Beispiel 8

N- β -(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)äthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-methyl-1-piperazincarboxamid.

Aus 14,3 g (0,04 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 20 ml 1-Methylpiperazin in 150 ml Chlorbenzol in sieben Stunden bei 125° C und Aufarbeiten gemäß Beispiel 6. Ausbeute: 13 g (= 75 % der Theorie); Schmelzpunkt: 261° C (Dimethylformamid).

Für $C_{23}H_{33}N_5O_3$

berechnet: C 64,61 %; H 7,78 %; N 16,38 %;

gefunden: C 64,42 %; H 7,64 %; N 16,29 %.

Beispiel 9

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid.

Aus 14,9 g (0,04 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 26 g (0,3 Mol) Morpholin in 80 ml Chlorbenzol durch dreistündiges Kochen, Chromatographie des abfiltrierten Niederschlags ~~xxxxxx~~ an Kieselgel und Rekristallisation aus Äthylenchlorid/Essigester. Schmelzpunkt: 240 bis 241° C.

Das Hydrochlorid, gebildet durch Aufnehmen der Base in Chloroform und Versetzen mit ätherischer Salzsäure, schmilzt bei 287 - 288° C, unter Zersetzung. Ausbeute: 8,5 g.

Für $C_{22}H_{29}N_3O_5 \cdot HCl$

berechnet: C 58,50 %; H 6,69 %; N 9,30 %; Cl 7,84 %;

gefunden: C 58,44 %; H 6,46 %; N 9,33 %; Cl 8,04 %.

Beispiel 10

N- β -(2-Piperidinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-piperidincarboxamid.

Aus 10 g (0,027 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 17,3 g (0,2 Mol) Piperidin in 60 ml Chlorbenzol, analog Beispiel 9. Ausbeute: 5,7 g (= 51 % der Theorie); Schmelzpunkt: 244-245°C (Äthylenchlorid/Essigester).

Für $C_{24}H_{33}N_3O_3$

berechnet: C 70,06 %; H 8,03 %; N 10,21 %;

gefunden: C 69,65 %; H 7,98 %; N 10,41 %.

Beispiel 11

N- β -(2-Perhydroazepinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-perhydroazepincarboxamid.

Aus 22,3 g (0,06 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 44,6 g (0,45 Mol) Perhydro^{azepin} in 150 ml Chlorbenzol, analog Beispiel 9. Ausbeute: 6 g; Schmelzpunkt: 175 - 176° C (Dimethylformamid/Isopropyläther).

Für $C_{26}H_{37}N_3O_3$

berechnet: C 71,04 %; H 8,48 %; N 9,56 %;

gefunden: C 71,16 %; H 8,26 %; N 9,70 %.

Beispiel 12

N- β -(2-Pyrrolidinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-pyrrolidincarboxamid.

Aus 22,3 g (0,06 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 32 g (0,45 Mol) Pyrrolidin in 150 ml Chlorbenzol durch 2 1/2-stündiges Kochen und Aufarbeiten analog Beispiel 9. Die Verbindung kristallisiert mit 1/2 Mol Äthylenchlorid. Ausbeute: 13,5 g (= 59% der Theorie); Schmelzpunkt: F = 231 - 232° C (Äthylenchlorid/Isopropyläther).

Für $C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot 1/2 C_2H_4Cl_2$

berechnet: C 63,31 %; H 7,22 %; N 9,71 %;

gefunden: C 63,41 %; H 7,21 %; N 9,90 %.

BAD ORIGINAL

Beispiel 13

N-[3-(2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)äthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-4-phenyl-1-piperazincarboxamid.

Aus 3,72 g (0,01 Mol) N-[3-(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäurephenylester und 12,2 g

(0,075 Mol) 1-Phenylpiperazin in 25 ml Chlorbenzol durch 1 1/2-stündiges Kochen und Rekristallisation des abfiltrierten und mit Toluol gewaschenen Niederschlags aus Dimethylformamid.

Ausbeute: 2,0 g; Schmelzpunkt: 246 - 247° C.

Für $C_{34}H_{39}N_5O_3$

berechnet: C 72,23 %; H 6,95 %; N 12,37 %;

gefunden: C 71,79 %; H 6,77 %; N 12,22 %.

Beispiel 14

N-[3-[2-[4-(2-Hydroxyäthyl)piperazin-1-yl]äthyl]-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazin-carboxamid.

Aus 3,72 g (0,01 Mol) N-[3-(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäurephenylester und 9,75 g

(0,075 Mol) 1-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin in 25 ml Chlorbenzol durch 1 1/2-stündiges Kochen, Aufnehmen der beim Abkühlen entstehenden unteren Phase in Chloroform und Reinigen an Kieselgel. Ausbeute: 1,25 g; Schmelzpunkt: 181 - 182° C (Chloroform/Essigester).

Für $C_{26}H_{39}N_5O_5$

berechnet: C 62,25 %; H 7,84 %; N 13,96 %;

gefunden: C 61,64 %; H 7,76 %; N 13,68 %.

BAD ORIGINAL

209837/1180

Beispiel 15

1- β -(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff.

Aus 32,1 g (0,09 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 60 ml Diäthylamin durch 16-stündiges Kochen in 150 ml Nitrobenzol im Autoklaven, Aufnehmen des abfiltrierten Niederschlags in 2 n Salzsäure, Auswaschen der Lösung mit Äther, Alkalisieren mit 2 n Kaliumcarbonatlösung, Aufnehmen der Base in Chloroform und Reinigen an Kieselgel. Ausbeute: 14,5 g;
Schmelzpunkt: 190 - 191° C (Isopropanol).

Für $C_{21}H_{31}N_3O_3$

berechnet: C 67,53 %; H 8,37 %; N 11,25 %;

gefunden: C 67,94 %; H 8,25 %; N 11,43 %.

Das aus einer Chloroformlösung durch Einleiten von Chlorwasserstoff bei 0° C gefällte Hydrochlorid schmilzt bei 223° C.

Für $C_{21}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl$

berechnet: C 61,50 %; H 7,87 %; N 10,25 %; Cl 8,65 %;

gefunden: C 61,45 %; H 7,89 %; N 10,46 %; Cl 8,59 %.

Beispiel 16

1-{3- β -(N-Cyclohexyl-N-methylamino)äthyl-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-3-cyclohexyl-3-methylharnstoff.

Aus 3,6 g (0,01 Mol) N- β -(2-Chloräthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester und 20 ml N-Cyclohexyl-N-methylamin in 25 ml Chlorbenzol durch achtstündiges Kochen und Reinigen an Kieselgel.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Ausbeute: 2,5 g (= 55 % der Theorie); Schmelzpunkt: 211° C
(Aceton) unter Zersetzung.

Für $C_{27}H_{39}N_3O_3$

berechnet: C 71,49 %; H 8,67 %; N 9,26 %;

gefunden: C 71,95 %; H 8,64 %; N 9,48 %.

Beispiel 17

1-{3-[2-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)äthyl]-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl}-3-cyclohexyl-3-methylharnstoff.

Aus 22,3 g (0,06 Mol) N-[3-(2-Chloräthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]carbaminsäurephenylester und 51 g (0,45 Mol) N-Cyclohexyl-N-methylamin in 150 ml Chlorbenzol, Abdampfen des überschüssigen Amins und Reinigen des Rückstandes an Kieselgel. Ausbeute: 10 g; Schmelzpunkt: 152 - 153° C (Aceton/Essigester).

Für $C_{28}H_{41}N_3O_3$

berechnet: C 71,91 %; H 8,84 %; N 8,99 %;

gefunden: C 72,21 %; H 8,78 %; N 8,80 %.

Beispiel 18

1-[3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-3,3-diäthylharnstoff.

8,0 g (0,02 Mol) N-[3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-4-morpholincarboxamid werden in 100 ml einer Mischung aus Chlorbenzol und Nitrobenzol (1:1) gelöst, mit 50 ml Diäthylamin versetzt und acht Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen des Volumens auf die Hälfte, Abdampfen.

BAD ORIGINAL

209837/1190

und Abfiltrieren wird der Niederschlag mit Tetrachlorkohlenstoff und Äther gewaschen. Die Ausbeute an analysenreinem 1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/-3,3-diäthylharnstoff beträgt 6,6 g (= 85 % der Theorie). Schmelzpunkt: 219 - 220° C.

Für $C_{21}H_{29}N_3O_4$

berechnet: C 65,09 %; H 7,54 %; N 10,85 %;

gefunden: C 65,17 %; H 7,36 %; N 10,76 %.

Nach der in Beispiel 18 beschriebenen Methode wurden folgende Verbindungen hergestellt:

B e i s p i e l 19

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/-3-tert.butylharnstoff

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/-4-morpholincarboxamid und 70 ml tert. Butylamin.

Ausbeute: 6,2 g (= 80 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 300° C unter Zersetzung.

Für $C_{21}H_{29}N_3O_4$

berechnet: C 65,09 %; H 7,54 %; N 10,85 %;

gefunden: C 64,95 %; H 7,47 %; N 10,94 %.

B e i s p i e l 20

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/-3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/-4-morpholincarboxamid und 20 ml

Bis-(2-hydroxyäthyl)amin in Chlorbenzol in drei Stunden bei 100° C. Ausbeute: 5,45 g (= 66 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 187° C unter Zersetzung.

Für $C_{21}H_{29}N_3O_6$

berechnet: C 60,13 %; H 6,97 %; N 10,02 %;

gefunden: C 59,95 %; H 6,76 %; N 9,87 %.

B e i s p i e l 21

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-phenylharnstoff

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 50 ml Anilin in Nitrobenzol in sechs Stunden bei 130° C (Badtemperatur).

Ausbeute: 6,7 g (= 83 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 290° C unter Zersetzung.

Für $C_{23}H_{25}N_3O_4$

berechnet: C 67,79 %; H 6,18 %; N 10,31 %;

gefunden: C 67,49 %; H 6,25 %; N 10,53 %.

B e i s p i e l 22

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazincarboxamid

aus 3,0 g (0,0075 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 30 ml 1-(2-Hydroxyäthyl)piperazin in Chlorbenzol/Nitrobenzol in vier Stunden bei 120° C (Badtemperatur).

Ausbeute: 1,8 g (= 54 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 216° C unter Zersetzung.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Für $C_{23}H_{32}N_4O_5$

berechnet: C 62,14 %; H 7,25 %; N 12,61 %;

gefunden: C 61,88 %; H 7,21 %; N 12,71 %.

Beispiel 23

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

yl-1-piperidincarboxamid

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 50 ml Piperidin in sechs Stunden bei 120° C.

Ausbeute: 7,5 g (= 95 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 256° C. unter Zersetzung.

Für $C_{22}H_{29}N_3O_4$

berechnet: C 66,14 %; H 7,32 %; N 10,52 %;

gefunden: C 66,18 %; H 7,18 %; N 10,73 %.

Beispiel 24

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-

yl-3-cyclohexylharnstoff

aus 8,0 g (0,02 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 50 ml Cyclohexylamin in fünf Stunden bei 120° C.

Ausbeute: 6,5 g (= 79 % der Theorie);

Schmelzpunkt: F = 275° C unter Zersetzung.

Für $C_{23}H_{31}N_3O_4$

berechnet: C 66,80 %; H 7,56 %; N 10,16 %;

gefunden: C 66,47 %; H 7,62 %; N 10,04 %.

B e i s p i e l 25

1- β -(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-phenylharnstoff

aus 8,0 g (0,021 Mol) 1- β -(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff und 50 ml

Anilin. Ausbeute: 6,0 g (= 72 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 265° C unter Zersetzung.

Für $C_{23}H_{27}N_3O_3$

berechnet: C 70,20 %; H 6,92 %; N 10,68 %;

gefunden: C 70,05 %; H 6,68 %; N 10,66 %.

B e i s p i e l 26

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-(2-hydroxyäthyl)-1-piperazincarboxamid

aus 16,6 g (0,04 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid und 150 ml 1-(2-Hydroxyäthyl)piperazin in 150 ml Chlorbenzol.

Ausbeute: 6 g; Schmelzpunkt: 186 - 187° C.

Für $C_{24}H_{34}N_4O_5$

berechnet: C 62,86 %; H 7,47 %; N 12,22 %;

gefunden: C 63,39 %; H 7,29 %; N 12,26 %.

B e i s p i e l 27

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/harnstoff.

5,56 g (0,0136 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester werden in

BAD ORIGINAL

209837/1190

120 ml Dimethylformamid gelöst und in der Kälte mit 50 ml ammoniakalischem Äthanol versetzt. Nach sechsständigem Rühren wird abgesaugt, der Niederschlag mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 2,9 g (= 65 % der Theorie) 1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/harnstoff mit einem Schmelzpunkt von über 300° C unter Zersetzung.

Für $C_{17}H_{21}N_3O_4$

berechnet: C 61,62 %; H 6,39 %; N 12,68 %;

gefunden: C 61,57 %; H 6,54 %; N 12,38 %.

Beispiel 28

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-2-methyl-4-morpholincarboxamid.

5,56 g (0,0136 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/carbaminsäurephenylester werden in 120 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 ml 2-Methylmorpholin versetzt. Nach sechsständigem Rühren wird der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Man erhält 3,15 g (= 55 % der Theorie) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-2-methyl-4-morpholincarboxamid mit einem Schmelzpunkt von 256 - 257° C unter Zersetzung.

Für $C_{22}H_{29}N_3O_5$

berechnet: C 63,59 %; H 7,04 %; N 10,11 %;

gefunden: C 63,84 %; H 6,73 %; N 10,12 %.

BAD ORIGINAL

Analog Beispiel 28 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

B e i s p i e l 29

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diisopropylharnstoff

aus 3,0 g (0,0067 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-carbaminsäurephenylester und 40 ml Diisopropylamin durch 24-stündiges Stehen und Gießen in Wasser. Ausbeute: 2,3 g (= 85 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 215° C unter Zersetzung.

Für C₂₃H₃₃N₃O₄

berechnet: C 66,48 %; H 8,01 %; N 10,11 %;

gefunden: C 66,65 %; H 8,00 %; N 10,48 %.

B e i s p i e l 30

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-tert.butyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff

aus 6,5 g (0,015 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-carbaminsäurephenylester und 15 ml 2-tert. Butylaminoäthanol.

Ausbeute: 4,0 g (= 63 % der Theorie);

Schmelzpunkt: 175 - 176° C unter Zersetzung.

Für C₂₃H₃₃N₃O₅

berechnet: C 64,01 %; H 7,71 %; N 9,74 %;

gefunden: C 64,04 %; H 7,78 %; N 9,51 %.

BAD ORIGINAL

Beispiel 31

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff.

16,6 g (0,04 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid werden in 150 ml Chlorbenzol gelöst und mit 100 ml Diäthylamin versetzt. Nach 3 1/2-stündigem Kochen wird abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und aus Aceton rekristallisiert. Man erhält 13,2 g (= 82 % der Theorie) 1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff. Schmelzpunkt: 169 - 170°C.
Für $C_{22}H_{31}N_3O_4$

berechnet: C 65,81 %; H 7,78 %; N 10,47 %;

gefunden: C 65,75 %; H 7,61 %; N 10,28 %.

Beispiel 32

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff.

16,6 g (0,04 Mol) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid werden in 100 ml Chlorbenzol gelöst, mit 80 ml Bis(2-hydroxyäthyl)amin versetzt und zwei Stunden lang bei 130°C gerührt. Der beim Abkühlen erhaltene und isolierte Niederschlag wird in 500 ml Wasser eingerührt, abgesaugt, getrocknet und an Kieselgel gereinigt. Es werden 11,4 g (= 66 % der Theorie) 1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,8-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff vom Schmelzpunkt 201 - 202°C erhalten.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Für $C_{22}H_{31}N_3O_6$

berechnet: C 60,95 %; H 7,21 %; N 9,69 %;

gefunden: C 60,61 %; H 7,25 %; N 9,36 %.

B e i s p i e l 33

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-7-N-methyl-4-morpholincarboxamid.

6 g (0,02 Mol) 7-Methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran werden in 150 ml Chloroform gelöst und mit 0,04 Mol Phosgen in 40 ml Toluol tropfenweise versetzt. Nach zwölfstündigem Stehen wird das überschüssige Lösungsmittel und Phosgen abdestilliert und das entstandene N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-7-N-methylchlorameisensäureamid ohne Isolierung mit 120 g (1,33 Mol) Morpholin zwei Stunden auf 40° C erwärmt. Nach Abdampfen des überschüssigen Morpholins wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Kaliumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, die organische Phase vom Chloroform befreit und das erhaltene Öl durch Zusatz von Cyclohexan zur Kristallisation gebracht. Es werden 7,1 g (= 85,7 % der Theorie) N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-7-N-methyl-4-morpholincarboxamid vom Schmelzpunkt 114 - 116° C erhalten.

Für $C_{22}H_{29}N_3O_5$

berechnet: C 63,59 %; H 7,03 %; N 10,11 %;

gefunden: C 63,69 %; H 7,10 %; N 10,16 %.

BAD ORIGINAL

209837/1190

Analog dem Beispiel 33 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

N- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -N-methyl-2-methyl-4-morpholincarboxamid;

N- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -N-methyl-1-perhydroazepincarboxamid;

1- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{4}$ -methyl-3,3-diäthylharnstoff;

N- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -N-methyl-2-methyl-1-aziridincarboxamid;

1- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -1,3-dimethyl-3-cyclohexylharnstoff;

1- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -1-methyl-3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -1-methyl-3,3-diisopropylharnstoff;

N- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -N-äthyl-4-morpholincarboxamid;

N- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -N-äthyl-4-methyl-1-piperazincarboxamid;

1- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -1-äthyl-3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1- $\sqrt{3}$ -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl- $\sqrt{7}$ -1-äthyl-3,3-diisopropylharnstoff;

BAD ORIGINAL

209837/1190

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-äthyl-3-cyclohexylharnstoff.

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid

entsteht durch Erhitzen von N- β -(2-Chloräthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-carbaminsäurephenylester in überschüssigem Morpholin und aufarbeiten wie oben angeführt.

Aus dieser Verbindung können durch Einwirkung eines Überschusses entsprechender Amine wie beschrieben die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-perhydroazepincarboxamid;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-(1,1-dimethyl-2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-phenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-bis(2-hydroxypropyl)harnstoff.

N- β -(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid

aus N- β -(2-Chlorpropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-carbaminsäurephenylester durch Reaktion mit Morpholin.

Durch Umsetzen der oben erhaltenen Verbindung mit Aminen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

1- β -(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-bis(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1- β -(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-cyclohexylharnstoff;

BAD ORIGINAL

209837/1190

N- β -(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-methyl-1-piperidincarboxamid;

N- β -(2-Morpholinopropyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-2-methyl-1-aziridincarboxamid.

N- β -(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid

aus N- β -(2-Chlorbutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-carbaminsäurephenylester und Morpholin.

Durch Umamidierung der obigen Verbindung sind folgende Substanzen erhältlich:

N- β -(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-2-methyl-1-piperidincarboxamid;

1- β -(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylharnstoff;

1- β -(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-methyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1- β -(2-Morpholinobutyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-cyclohexyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff.

Analog den vorstehend beschriebenen Verbindungen lassen sich herstellen:

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid;

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-1-perhydroazepincarboxamid;

BAD ORIGINAL

209837/1190

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-methyl-1-piperazincarboxamid;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-cyclohexyl-3-(2-hydroxyäthyl)harnstoff;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4,6-dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diisobutylharnstoff;

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-4-morpholincarboxamid;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diäthylcarboxamid;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-(4-methylcyclohexyl)harnstoff;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-diisobutylharnstoff;

N- β -(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-methyl-1-piperidincarboxamid;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-6-chlor-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3,3-bis(2-hydroxypropyl)harnstoff;

1- β -(2-Anilinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-phenylharnstoff;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-(4-methylphenyl)harnstoff;

1- β -(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;

BAD ORIGINAL

209837/1190

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3-(3-trifluormethylphenyl)harnstoff;

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/2-methyl-1-aziridincarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3-(4-hydroxyphenyl)harnstoff.

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/4-morpholincarboxamid

und die nachfolgend aufgeführten Verbindungen lassen sich aus 7-Amino-3-(2-bromäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran analog den in vorstehenden Beispielen beschriebenen Methoden herstellen:

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/2-methyl-1-piperidincarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3,3-diäthylharnstoff;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3-methyl-3-cyclohexylharnstoff;

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/2-methyl-1-aziridincarboxamid;

1-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl/3,3-diisobutylharnstoff;

BAD ORIGINAL

N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-4-
methyl-1-piperazincarboxamid;

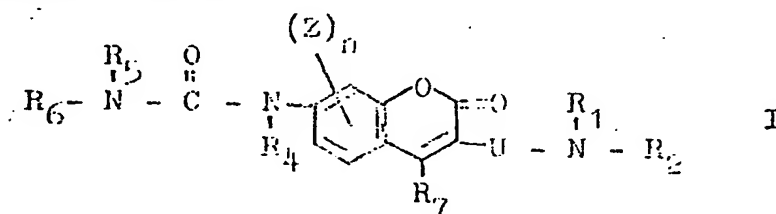
N-3-(2-Morpholinoäthyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl7-1-
perhydroazepincarboxamid.

BAD ORIGINAL

209837/1190

- Patentansprüche -

1. Neue koronardilatatorisch wirksame Cumarinderivate der allgemeinen Formel I



und ihre mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten Salze, in welcher bedeuten R_1 , R_2 , R_5 und R_6 Wasserstoffatome, gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit bis zu vier Kohlenstoffatome, in welchen jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann, ferner Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppen, welche auch durch ein bis zwei Halogenatome, niedere Alkylgruppen, niedere Alkoxygruppen, Hydroxylgruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert sein können, und schließlich jeweils die Reste R_1 und R_2 sowie R_5 und R_6 zusammen mit den von ihnen substituierten Stickstoffatomen Heterozyklen mit drei bis sieben Ringgliedern, von denen eins bis drei dieser Ringglieder Heteroatome sein können, wobei die Heterozyklen einen oder zwei Substituenten wie Aryl- oder niedere Alkyl- bzw. durch eine Hydroxylgruppe substituierte niedere Alkylgruppen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen tragen können und wobei diese Reste R_1 , R_2 , R_5 und R_6 sowie auch die Paare $-NR_1R_2$ und $-NR_5R_6$ gleich oder verschieden sein können

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

R_7 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe,

Z ein Halogenatom oder eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe mit bis zu drei Kohlenstoffatomen,

BAD ORIGINAL

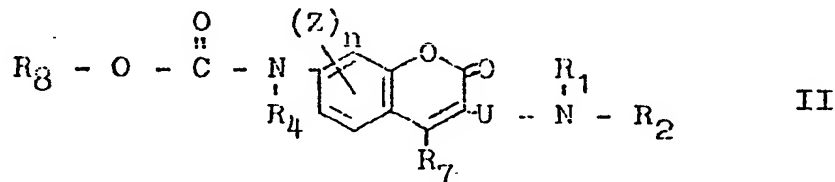
209837/1190

n die Zahlen null bis zwei und

U eine gerad- oder verzweigt-kettige niedere Alkylgruppe mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen, in welcher ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt sein kann.

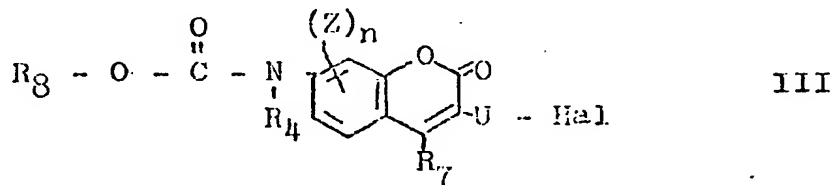
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



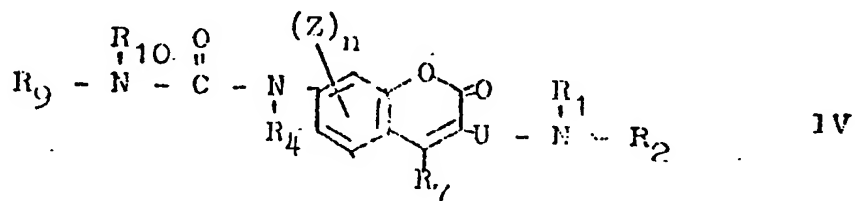
in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und R_8 für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht

oder Verbindungen der allgemeinen Formel III



in welcher R_4 , R_7 , R_8 , U, Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal ein Halogenatom bedeutet

oder Verbindungen der allgemeinen Formel IV

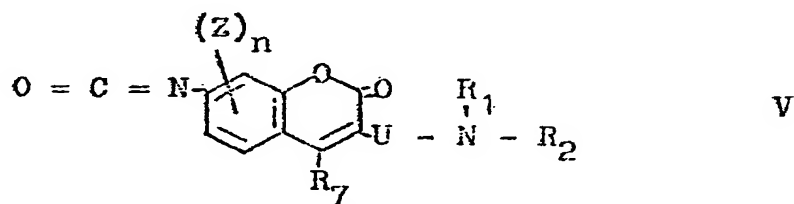


BAD ORIGINAL

209837/1190

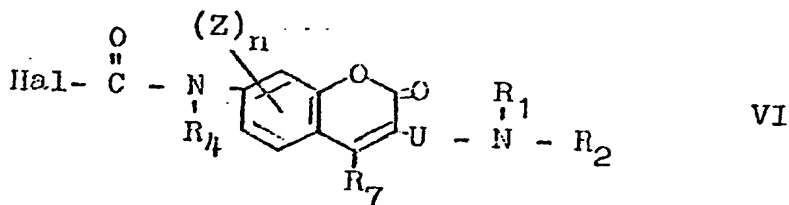
in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , U , Z und n die angeführte Bedeutung haben und R_9 und R_{10} Reste im Sinne der Definition von R_1 und R_2 sind und dabei mit diesen gleich oder auch verschieden sein können

oder Verbindungen der allgemeinen Formel V

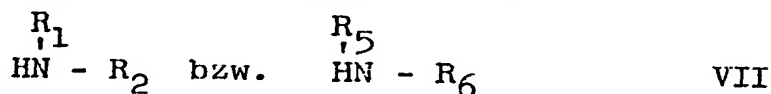


in welcher R_1 , R_2 , R_7 , U , Z und n die angegebene Bedeutung haben,

oder Verbindungen der allgemeinen Formel VI



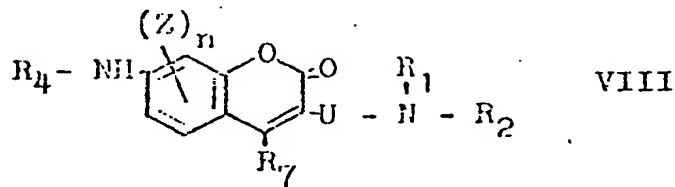
in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , U , Z und n die angegebene Bedeutung haben und Hal für ein Halogenatom steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



in welcher R_1 und R_2 bzw. R_5 und R_6 die angeführte Bedeutung haben, umgesetzt werden, - wobei jedoch bei der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV der Rest $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ dem Rest des sekundären Amins der allgemeinen Formel VII nicht identisch ist - oder aber

BAD ORIGINAL

b) Verbindung der allgemeinen Formel VIII



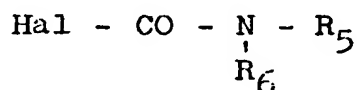
in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_7 , U , Z und n die angeführte Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX



in welcher R_5 die angeführte Bedeutung hat,

oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel X



in der R_5 und R_6 die angeführte Bedeutung haben,

oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel XI - hier mit anschließender Verseifung der sich zunächst bildenden =NH-Gruppe -



in der R_5 und R_6 die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

3. Koronardilatatorisch wirksame pharmakologische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, auch in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, zusammen mit festen oder flüssigen Trägerstoffen.

BAD ORIGINAL

